



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12, 16

12 o, 21; 12 p, 1/01

Int. Cl.:

C 07 c

C 07 d

Gesuchsnummer:

17559/65

Anmeldungsdatum:

11. September 1961, 19 Uhr

Patent erteilt:

15. Juli 1968

Patentschrift veröffentlicht:

13. September 1968

## HAUPTPATENT

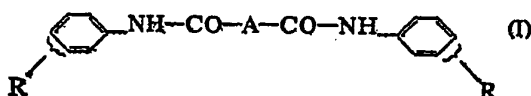
Dr. A. Wander AG, Bern

## Verfahren zur Herstellung mehrbasischer Verbindungen

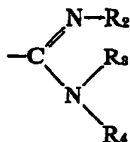
Dr. Rudolf Hirt, Muri b. Bern, und Dr. Rudolf Fischer, Kehrsatz, sind als Erfinder genannt worden

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung mehrbasischer Verbindungen der Formel:

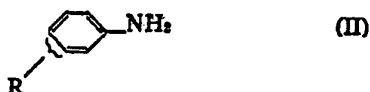


oder von Säure-Additionssalzen davon. In Formel I bedeutet A Phenylen,  $\text{R}_1$ -substituiertes Phenylen, Styrylen, Phenylendivinyl, Vinylendiphenyl oder Pyridylen.  $\text{R}_1$  ist Halogen, Amino, Nitro, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acylamino oder Aminocarbonyl. Die Reste R sind direkt oder über des Zwischenglied -NH- mit dem Kern verknüpfte basische Gruppen der Formel:



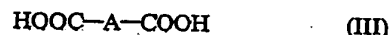
in welcher  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkoxyalkylgruppen oder gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit höchstens 7-C-Atomen bedeuten, oder zusammen eine Di- oder Trimethylengruppe bilden, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, und  $\text{R}_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet.

Die gewünschten Verbindungen (I) werden erhalten, wenn man ein Amin der Formel:



2

worin R die genannte Bedeutung hat, oder ein Säure-Additionssalz davon mit einer Dicarbonsäure der Formel:



worin A die genannte Bedeutung hat, oder einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat davon, z. B. mit einem Säurehalogenid, einem gemischtem Säureanhydrid, wie dem Anhydrid eines Kohlensäuremonoesters, oder mit einem Ester der Säure, insbesondere einem aktivierten Ester, wie Cyanmethylester, umgesetzt und das Reaktionsprodukt als freie Base oder in Form eines Säure-Additionssalzes gewinnt.

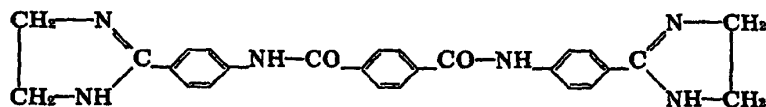
Die Umsetzung desamins mit der Säure beziehungsweise dem reaktionsfähigen funktionellen Säurederivat erfolgt zweckmässig in der Weise, dass man das Amin oder ein Säure-Additionssalz desselben in einem nichtwässrigen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Pyridin, bei Zimmertemperatur mit dem Säurehalogenid versetzt. Eine andere geeignete Ausführungsweise besteht darin, dass man eine wässrige Lösung desamins, beziehungsweise eines Säure-Additionssalzes davon, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. Natriumacetat, Soda, Natriumhydroxyd, Pyridin oder dgl., mit einer Lösung des Säurehalogenids in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Benzol, kräftig rührt. Zur Reinigung ist es zweckmässig, beispielsweise das erhaltene Hydrochlorid in die Base zu verwandeln, aus dieser das wasserlösliche Formiat oder Acetat zu bilden und aus der wässrigen Lösung gegebenenfalls durch Zusatz von Chlorionen wieder das Hydrochlorid auszufällen.

Die Verbindungen entsprechend Formel I können als freie Basen oder in Form ihrer Additionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren gewonnen werden. Als Salze der Basen gemäss Formel I seien dieje-

nigen der Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Salicylsäure und dgl. erwähnt. Durch besonders gute Löslichkeit zeichnen sich die Salze von Hydroxycarbonsäuren, Ketoncarbonsäuren und Aminocarbonsäuren aus, insbesondere die Salze der Glykolsäure, Milchsäure, Schleimsäure, Ascorbinsäure, Heptagluconsäure, Galactosidogluconsäure, Lävulinsäure und der Glutaminsäure.

Die Herstellung löslicher Salze erfolgt zweckmässig, indem man die mehrbasische Verbindung in Wasser aufschlämmt und die zur Neutralisation erforderliche Menge der gewünschten Säure zusetzt, wobei die Base in Lösung geht. Gewünschtenfalls kann man das Salz durch Eindampfen oder Acetonzusatz in fester Form gewinnen. Die erhaltenen löslichen Salze ergeben haltbare, sterilisierbare Lösungen, die sich für Injektionszwecke eignen. Die Lösungen können auch weitere Substanzen enthalten, doch ist zu beachten, dass diese keine Fällungsmittel sein dürfen. So ist zur Herstellung isotonischer Lösungen Kochsalz nicht verwendbar, wenn das Chlorion die mehrbasische Verbindung ausfällen würde; in solchen Fällen eignet sich für diesen Zweck z. B. Glucose.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen mehrbasischen Verbindungen und ihre Salze sind neue Verbindungen. Sie besitzen pharmakologische Wirkung und eignen sich vor allem als Chemotherapeutika, insbesondere Tuberkulostatika und zur Therapie von Trypanosomenerkrankungen, sowie zur Krebsbekämpfung, insbesondere zur Bekämpfung der Leukämie. Ausserdem können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer, insbesondere pharmakologisch wirksamer Verbindungen benutzt werden.



wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Sie fällt in einer Menge von 2,6 g mit einem Schmelzpunkt  $> 400^{\circ}\text{C}$  an.

Durch Lösen der Base in heisser, verdünnter Essigsäure, Klären mit Kohle und Zugabe von verdünnter

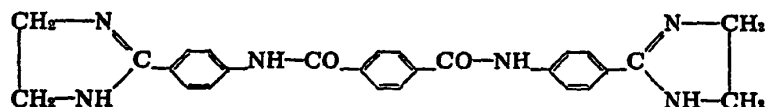
Man löst 16,0 g p-Imidazolino-anilin in verdünnter Essigsäure, versetzt mit 40 ml 50%iger Natriumacetatlösung und lässt unter kräftigem Rühren bei Zimmertemperatur eine benzolische Lösung von 10,0 g Terephthalsäurechlorid zutropfen. Nach Entfernen des Benzols am Vakuum setzt man die Base in der Hitze

#### Beispiel 2

durch Zusatz von Natronlauge frei. Die erhaltene Base wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Sie ist identisch mit der gemäss Beispiel 1 hergestellten Base. Bei gleicher Weiterbehandlung wie in Beispiel 1 liefert sie 10,2 g Dihydrochlorid.

#### Beispiel 3

5 g einer Verbindung der Formel:



Die antileukämische Wirkung wird bei der durch Übertragung von Krebszellen künstlich leukämisch gemachten Maus mit Wirkstoffmengen von etwa 1 bis 500 mg/kg/Tag erzielt und äussert sich in einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Die Überlebenszeit der Kontrolltiere zu 100 % gesetzt, beträgt die Überlebenszeit bei täglicher Verabreichung von 1 bis 500 mg/kg erfindungsgemäss erhaltener Produkte bis zu 400 % und mehr. Der Wirkstoff wird in gegebenenfalls isotonisch gemachter wässriger Lösung beziehungsweise Suspension i. v. oder i. p. gespritzt.

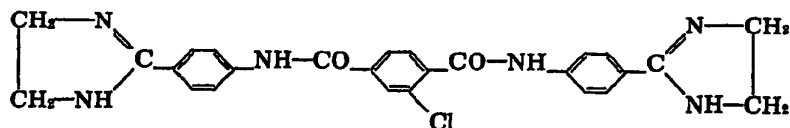
Zur Bekämpfung anderer Krebsarten sowie für allgemein chemotherapeutische Zwecke, insbesondere zur Tuberkulosebekämpfung, eignen sich auch andere Arzneiformen und Applikationsweisen. Z. B. können Carcinome, Sarcome oder Tuberkuloseherde lokal behandelt werden, wobei eine Depotwirkung auftreten kann. Neben Lösungen beziehungsweise Suspensionen kommen für solche Zwecke auch pulver- oder salbenförmige Präparate in Frage, die ausser dem Wirkstoff die üblichen Hilfsstoffe enthalten.

#### Beispiel 1

6,0 g p-Imidazolino-anilin-Dihydrochlorid in einem Gemisch aus 80 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin werden mit 2,3 g Terephthalsäurechlorid vermischt. Aus der homogenen Lösung beginnt sich das Kondensationsprodukt sofort abzuscheiden. Nach vierstündigem Stehenlassen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und setzt konzentrierte Natronlauge zu, um bei der Reaktion freigewordene Salzsäure zu binden. Die erhaltene organische Base mit der Formel:

werden in 100 ml Wasser aufgeführt. Dazu gibt man Lävulinsäure in 10%igem Überschuss. Unter Rühren und leichtem Erwärmen geht die Base vollständig in Lösung. Nach Stehenlassen während 8 Stunden wird

3 g einer Verbindung der Formel:



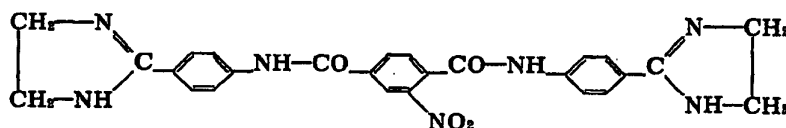
werden in 60 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz der doppelt äquimolaren Menge Milchsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung des milchsauren Salzes.

#### Beispiel 4

die Lösung klar filtriert. Auf Zusatz von Aceton erhält man das feste Lävulinat, welches sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300° C zu zersetzen beginnt.

Die Lösung wird mit Glucose isotonisch gemacht und eignet sich für Injektionszwecke.

3 g einer Verbindung der Formel:

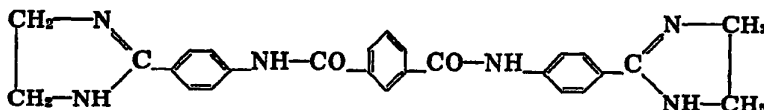


werden in 60 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz von Glykolsäure in 10%igem Überschuss erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konzentration. Auf Zusatz von Isopropanol

scheidet sich das feste Glykolat aus, welches sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300° C zu zersetzen beginnt.

#### Beispiel 5

4 g einer Verbindung der Formel:



werden in 80 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz der doppelt äquimolaren Menge Glutaminsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konzentration.

Bei gleichem Vorgehen wie in den bisherigen Beispielen erhält man ferner die in der nachfolgenden Tabelle I angegebenen Produkte.

#### Chemotherapeutische Wirkung der Produkte

In der folgenden Tabelle II sind Angaben über die tuberkulostatische bzw. cancerostatische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Produkte zusammengestellt.

Die tuberkulostatische Wirkung wurde in vitro bestimmt durch Messung der niedrigsten molaren Konzentration (Molekulargewicht in mg/ml) des Wirkstoffes, welche eben noch das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis zu hemmen vermag. Die in der zweiten Kolonne angegebenen Werte entsprechen dem negativen Logarithmus dieser geringsten molaren Hemmungskonzentration.

Die cancerostatische Wirkung wurde an Mäusen bestimmt, in welchen künstlich verschiedene Krebsarten hervorgerufen worden waren.

#### Beispiel 6

Bei leukämisch gemachten Mäusen (Leukämie 1210\*) wurde die Überlebenszeit der mit einem erfindungsgemäss erhaltenen Produkt behandelten Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bestimmt, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrollen zu 100 % gesetzt wurde. Zum Beispiel bedeutet eine mit der angegebenen Dosis erreichte Überlebenszeit von 200 %, dass die behandelten Leukämie-Tiere doppelt so lang überlebten wie die unbehandelten.

An soliden Tumoren, deren Typus in der dritten Kolonne von rechts angegeben ist, wurden Adenocarcinom 755\* (=Ca), Ehrlich Ascites\* (=EA) und Sarcom 180\* (=Sa) untersucht. Hier wurde das Gewicht der Tumoren von mit erfindungsgemäss erhaltenen Produkten behandelten Tieren mit dem Tumorgewicht von unbehandelten Tieren verglichen, wobei letzteres zu 100 % gesetzt wurde. Eine in der Kolonne rechts angegebene Gewichtsreduktion auf z. B. 27 % bedeutet also, dass das Gewicht der Tumoren behandelter Mäuse lediglich 27 % desjenigen bei den Kontrollen ausmachte.

\* Die Angaben beziehen sich auf das beim CCNSC benützte Klassierungssystem

Tabelle I

Bei- spiel	Produkt $\left[ \text{Im} = \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{N} \\   \quad \diagup \\ \text{C} \\   \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{NH} \end{array} \right]$	Smp. • unter Zersetzung
7		Diformiat > 400° C
8		Diacetat > 360° C
9		Dihydrochlorid 340° C *
10		Dihydrochlorid 350° C *
11		Dihydrochlorid 350° C *
12		Dihydrochlorid 340° C
13		Dihydrochlorid 315° C *
14		Dihydrochlorid 350° C *
15		Dihydrochlorid 280° C *
16		Dihydrochlorid 360° C *

Tabelle I (Fortsetzung)

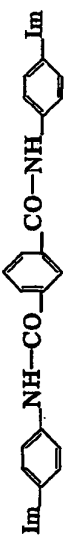
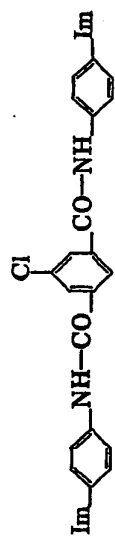
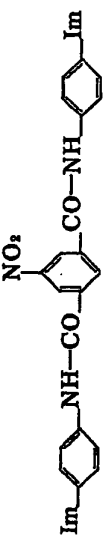
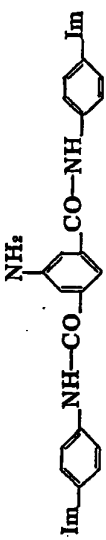
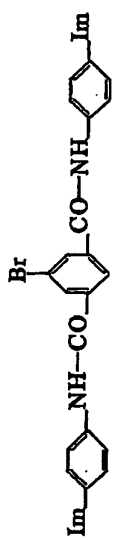
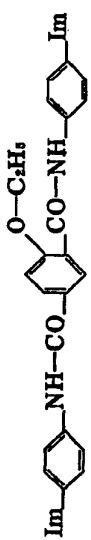
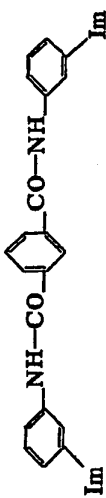
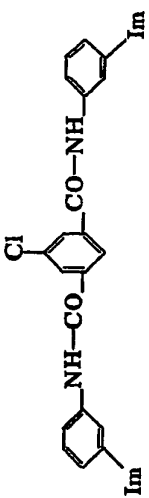
Bei- spiel	Produkt	Smp. * unter Zersetzung
17		Dihydrochlorid 400° C
18		
19		Dihydrochlorid 340° C
20		Dihydrochlorid 296° C *
21		Dihydrochlorid 300° C *
22		Diformiat 260° C
23		Dihydrochlorid 280° C *
24		Dihydrochlorid 310° C
25		Dihydrochlorid 260° C

Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	Produkt $\left[ \begin{array}{c} \text{Im} = \left[ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{N} \\ \text{CH}_2-\text{NH} \end{array} \right] \text{C} \end{array} \right]$	Smp. * unter Zersetzung
26		Dihydrochlorid 320° C *
27		Dihydrochlorid 340° C *
28		Dihydrochlorid 240° C
29		Dihydrochlorid 365° C *
30		Dihydrochlorid 365° C *
31		Dihydrochlorid 380° C *
32		Dihydrochlorid 348° C *
33		Dihydrochlorid 345° C *

11

12

Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	Produkt $\left[ \text{Im} = \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{N} \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{NH} \end{array} \right]$	Smp. * unter Zersetzung
34		Dihydrochlorid 346° C
35		Dihydrochlorid 325° C
36		Dihydrochlorid 340° C *
37		Dihydrochlorid ab 340° C Braunfärbung
38		Dihydrochlorid 410° C *
39		Base 208-210° C

Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	Produkt	Im $\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-N} \\ \text{C} \\ \text{CH}_3\text{-NH} \end{array} \right]$	Smp. • unter Zersetzung
40			Dihydrochlorid-Hydrat ~ 300° C
41			Dihydrochlorid > 300° C
42			Dihydrochlorid 375° C *
43			Dihydrochlorid wird glasig bei 230° C; 260° C *
44			Dihydrochlorid 320° C *
45			Dihydrochlorid 400° C *
46			Dihydrochlorid 330° C *
47			Dihydrochlorid 355-362° C *



Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	Produkt	Smp. * unter Zersetzung
48		Dihydrochlorid 265° C (glasig)
49		Dihydrochlorid 242° C
50		Dihydrochlorid 140°/220° C *
51		Dihydrochlorid ~ 310° C *
52		Dihydrochlorid ~ 315° C *
53		Base 330° C
54		Base 292-296° C
55		Base 330° C *



**Tabelle I (Fortsetzung)**

Beispiel	Produkt	Smpt. * unter Zersetzung
63		Dihydrochlorid-Hydrat 270° C
64		Dihydrochlorid-Hydrat 320° C
65		Dihydrochlorid 288° C
66		Dihydrochlorid 280° C *
67		Dihydrochlorid 260° C *
68		Dihydrochlorid > 330° C *
69		Dihydrochlorid-Hydrat ca. 360° C
70		Dihydrat 242-246° C

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel	Produkt	Smp. * unter Zersetzung
	$\text{Im} = \begin{bmatrix} \text{CH}_2-\text{N} \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{CH}_2-\text{NH} \end{bmatrix}$	
71		Hydrat 256° C
72		
73		Dihydrochlorid-Hydrat > 300° C
74		Dihydrochlorid-Hydrat > 300° C
75		Dihydrochlorid-Sesquihydrat > 300° C
76		Dihydrochlorid-Dihydrat > 300° C
77		Dihydrochlorid > 300° C
78		Dihydrochlorid 298° C *
		Dihydrochlorid 365° C *



Tabelle I (Fortsetzung)

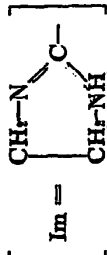
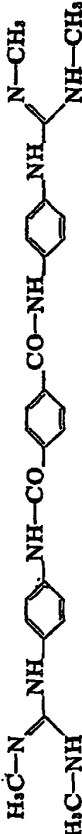
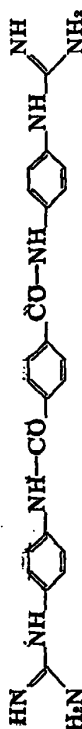
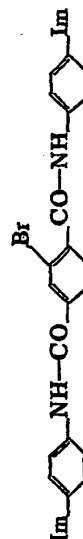


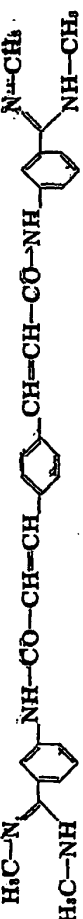
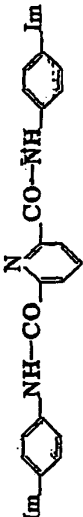
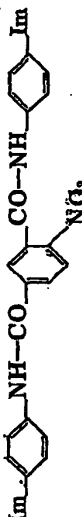
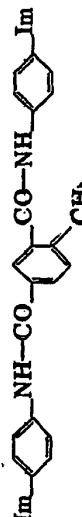
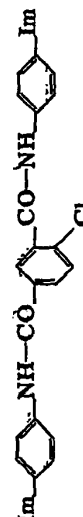
Bei- spiel	Produkt	Im = 	Smp. * unter Zersetzung
88			Dihydrochlorid 320° C *
89			Base > 380° C
90			Dihydrochlorid 355° C *
91			Dihydrochlorid 300° C
92			Dihydrochlorid > 300° C *
93			Dihydrochlorid > 300° C
94			Dihydrochlorid 306° C *
95			Base 290° C
96			Base 300° C *
97			Base 325° C *

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel	Produkt $\left[ \text{Im} \right] \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-N} \\ \text{CH}_2\text{-NH} \end{array} \text{C} \right]$	Smp. * unter Zersetzung
98		Dihydrochlorid 310° C *
99		Base 315° C *
100		Base 285° C *
101		Base 330° C *
102		Base > 350° C *
103		Base 360° C
104		Base > 360° C *
105		Dihydrochlorid 330° C

Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	Produkt $\left[ \text{Im} = \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{N} \\   \quad \diagup \\ \text{C} \\   \quad \diagdown \\ \text{CH}_2-\text{NH} \end{array} \right]$	Smp. • unter Zersetzung
106		Dihydrochlorid 348° C
107		Dihydrochlorid 304° C
108		Dihydrochlorid 348° C
109		Dihydrochlorid 230° C
110		Dihydrochlorid 307° C
111		Dihydrochlorid 354° C
112		Dihydrochlorid 302° C



Tabelle I (Fortsetzung)

Bei- spiel	Produkt $\left[ \text{Im} = \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-N} \\   \quad \quad   \\ \text{C} \quad \quad \text{C} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}_2\text{-NH} \end{array} \right]$	Smp. * unter Zersetzung
113		33 Dihydrochlorid 313° C
114		Dihydrochlorid 340° C
115		Dihydrochlorid ab 330° C *
116		Dihydrochlorid 345° C *
117		Dihydrochlorid 340° C *
118		Dihydrochlorid 330° C *

Tabelle II

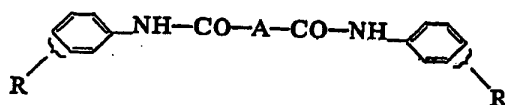
Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung		Solide Krebsarten Typus	Dosis i. p. mg/kg/Tag	Gewichts- reduktion %
		Leukämie Dosis i. p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %			
1 (2 HCl)	5,5	25	330			
1 (Base)		30	200			
2 (2 HCl)	5,5	25	330			
2 (Base)		30	200			
7		15	270			
8		30	320			
9	5,6	5,5	250			
10	5,8	10	350			
11	6,6	20	400			
12	6,8					
13	6,0					
14	6,2					
15	5,2					
16	6,0					
17	5,5	30	380			
18		30	367	Ca	120	37
19	5,7	315	250			
20	6,1	250	170			
21	5,4					
22	6,8					
24	5,2					
25	5,1					
26	6,8	5	300			
27	5,7	30	180			
28	6,0					
30	6,0	15	200			
31	7,0	1	200			
32	7,0	3	155			
33	7,0	8	175			
34	7,3					
35	7,0					
36	4,8					
38	6,8	21	140			
39	7,4					
43	5,8					
45	5,8					
46	5,0					
47	5,6					
49	4,8					
50	6,1					
53		30	212			
54		60	275			
55	5,2	60	266			
56	5,1					
57		30	198			
58	7,2	30	181			
59	6,8					
60	6,0					

Tabelle II (Fortsetzung)

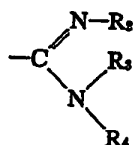
Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung		Solide Krebsarten Typus	Dosis i. p. mg/kg/Tag	Gewichts- reduktion %
		Leukämie Dosis i. p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %			
61	7,2					
62	6,9					
63	6,1					
64	5,5					
65	6,0					
66	7,3	15	271			
67	5,3					
68	6,4	3,7	306			
69	7,0	7,5	148			
70	6,0					
71	6,2					
73	7,2	3,7	248			
74	6,9	60	233			
75	6,0	120	179			
76	5,9	3,7	133			
77	6,7	15	268			
78	6,5	7,5	318			
79	5,6	60	234			
80	5,6	60	189			
81	7,0	6	269			
82	6,6	7,5	171			
83		60	196			
84		150	241			
85		180	256			
86		45	291			
87	7,0	7,5	204			
88	7,0	3,2	238			
89	7,4					
90	6,4					
91	6,4	30	132			
93	6,9	4,5	143			
94				Sa	125	44
98	5,3					
101	6,7					
103	6,1					
104	6,2					
105	5,0					
106	6,3					
107	6,2					
108	6,2					
109	6,8					
110	5,2					
111	6,5					
112	7,0					
113	6,3					
114	7,2					
115	7,0	15	142			

## PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung mehrbasischer Verbindungen der Formel:

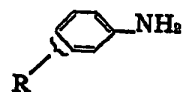


oder von Säure-Additionssalzen davon, worin A Phenylen,  $\text{R}_1$ -substituiertes Phenylen, Styrylen, Phenylendivinylen, Vinylendiphenylen oder Pyridylen bedeutet;  $\text{R}_1$  Halogen, Amino, Nitro, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acylamino oder Aminocarbonyl darstellt; die Reste R direkt oder über das Zwischenglied -NH- mit dem Kern verknüpfte basische Gruppen der Formel:

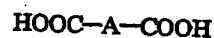


darstellen, in welcher  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkoxyalkylgruppen

oder gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen bedeuten, oder zusammen eine Di- oder Trimethylengruppe bilden, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, und  $\text{R}_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet; dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel:



worin R die genannte Bedeutung hat, oder ein Säure-Additionssalz davon mit einer Dicarbonsäure der Formel:



worin A die genannte Bedeutung hat, oder einem reaktionsfähigen funktionellen Derivat davon umsetzt und das Reaktionsprodukt als freie Base oder in Form eines Säure-Additionssalzes gewinnt.

Dr. A. Wander AG